



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**  
10 **DE 198 34 816 A 1**

51 Int. Cl. 7:  
**A 61 K 7/42**  
A 61 K 31/55  
A 61 K 31/505  
A 61 K 31/415

21 Aktenzeichen: 198 34 816.9  
22 Anmeldetag: 1. 8. 1998  
43 Offenlegungstag: 3. 2. 2000

DE 198 34 816 A 1

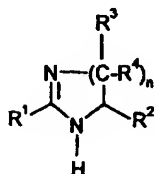
71 Anmelder:  
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

72 Erfinder:  
Bünger, Joachim, Dr., 64823 Groß-Umstadt, DE;  
Driller, Hans-Jürgen, Dr., 64823 Groß-Umstadt, DE

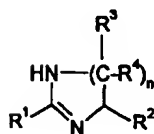
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

54 Verwendung von Ectoin oder Ectoin-Derivaten in kosmetischen Formulierungen

57 Die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



Ia

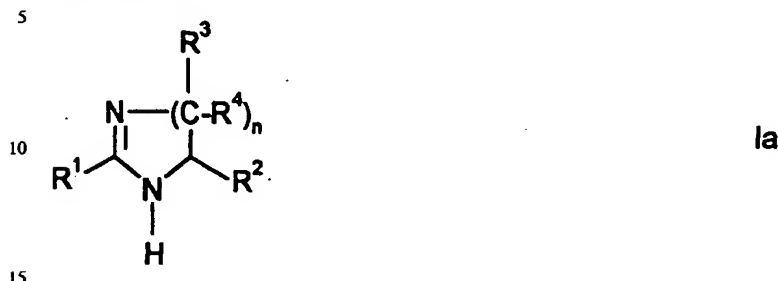


Ib,

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, und n die in Anspruch 1 gegebenen Bedeutungen besitzen, zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung ist vorteilhaft zum Schutz und zur Stabilisierung der Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen geeignet.

DE 198 34 816 A 1

Die Erfindung betrifft die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

$\text{R}^1$  H oder Alkyl,

$\text{R}^2$  H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH- $\text{R}^5$ ,

$\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

$n$  1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

$\text{R}^5$  H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest bedeuten, zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung zum Schutz und zur Stabilisierung der Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung zum Schutz und zur Stabilisierung der Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen vor physikalischen, chemischen und biologischen Einflüssen wie z. B. vor Strahlung (UV-, VIS- und IR-Strahlung), insbesondere UV-Strahlung, vor denaturierenden Substanzen, vor Enzymen, insbesondere Endonukleasen und Restriktionsenzymen und vor Viren, insbesondere Herpes-Viren.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib zusammen mit einem oder mehreren UV-Filtern zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung zum Schutz und zur Stabilisierung der Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen vor UV-Strahlung, insbesondere vor UV-A-Strahlung.

Die Nukleinsäuren, Desoxyribonukleinsäure (DNS bzw. DNA) und Ribonukleinsäuren (RNS bzw. RNA), treten in allen Zellen des menschlichen Körpers auf. Sie spielen eine entscheidende Rolle bei der Vererbung und regeln den Aufbau der Proteine, die für das Leben und die Funktion jeder Zelle notwendig sind. Die Desoxyribonukleinsäure trägt die Information für die Proteinsynthese, während die Ribonukleinsäuren an der Weiterleitung dieser Informationen in die Proteinsynthese beteiligt sind. Schädigungen der Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen, insbesondere der Desoxyribonukleinsäure, können zu chronischen Hautveränderungen führen.

Die Haut ist als Grenzschicht und Oberfläche des menschlichen Körpers einer Vielzahl externer Streßfaktoren ausgesetzt. Die Human-Haut ist ein Organ, das mit verschiedenartig spezialisierten Zelltypen – den Keratinozyten, Melanozyten, Langerhans-Zellen, Merkel-Zellen und eingelagerten Sinneszellen – den Körper vor äußeren Einflüssen schützt. Hierbei ist zwischen äußeren physikalischen, chemischen und biologischen Einflüssen auf die menschliche Haut zu unterscheiden. Zu den äußeren physikalischen Einflüssen sind thermische und mechanische Einflüsse sowie die Einwirkung von Strahlung, z. B. UV-, VIS- und IR-Strahlung, zu zählen. Unter den äußeren chemischen Einflüssen sind insbesondere die Einwirkung von Toxinen, Allergenen und Substanzen, die an die Desoxyribonukleinsäure anbinden, zu verstehen. Die äußeren biologischen Einflüsse umfassen die Einwirkung fremder Organismen und deren Stoffwechselprodukte.

Das Sonnenlicht hat sowohl positive als auch negative Wirkungen auf die menschliche Haut und den gesamten Organismus. Bei geeigneter Dosierung steigert die Sonnenbestrahlung das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit des Organismus. Die Vitamin-D-Synthese wird stimuliert, und schließlich entwickelt sich als Folge der Bestrahlung die begehrte Bräune oder Pigmentierung der Haut. Die Pigmentierung ist Teil des Eigenschutzes der Haut, der auf einer Vielzahl von Mechanismen beruht. Im Zusammenhang mit dem Eigenschutz der Haut sind neben der Pigmentierung insbesondere die Verdickung der Hornschicht (Lichtschwiele), das Dark-Repair-System (enzymatische DNS-Reparatur), die Redoxsysteme zur Kontrolle von radikalischen Reaktionen und die Synthese von Urocaninsäure von Bedeutung (P. Fin-

kel, "Lichtschutzmittel" in W. Umbach, Kosmetik, 2. Auflage, 1995, 147–163, Georg Thieme Verlag, Stuttgart).

Eine übermäßige Sonnenbestrahlung führt sowohl zu akuten Hautschäden wie beispielsweise Sonnenbrand als auch zu chronischen Veränderungen wie z. B. Hautalterung oder Hautkrebs. Der Sonnenbrand (Erythema solare) entwickelt sich überwiegend als Folge der UV-B-Bestrahlung. Die UV-A-Strahlung hat dagegen einen vergleichsweise geringen Einfluß auf seine Entstehung. Der Sonnenbrand kann von einer leichten Rötung bis hin zu einer starken Verbrennung mit Blasenbildung auftreten. Da diese Folgen frühestens 4–6 h nach der Bestrahlung auftreten, ist es für Gegenmaßnahmen zu spät. Sonnenbrand ist ein Beleg für akute Hautschädigungen, die für chronische Veränderungen der Haut von Relevanz sein können. Mehrere Sonnenbrände – ganz besonders in der Kindheit – erhöhen deutlich das Hautkrebsrisiko. Ursachen hierfür sind Schädigungen, insbesondere der Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen und eine fehlerhafte Reparatur der geschädigten Desoxyribonukleinsäure im Zellkern sowie wahrscheinlich die immunsuppressive Wirkung der UV-Strahlung, d. h. die Schwächung der Immunreaktion durch UV-Bestrahlung. Die übermäßige UV-A- und UV-B-Exposition trägt zur Hautalterung bzw. Lichtalterung bei, z. B. in Form von strukturellen Veränderungen des Bindegewebes (aktinische Elastose). Die übermäßige UV-B-Exposition ist die wesentliche Ursache für chronische Hautveränderungen.

Aufgrund eines veränderten Freizeitverhaltens, wie z. B. ausgiebiges Sonnenbaden oder Fernreisen in Länder mit einer starken Sonneneinstrahlung, sind die Gefahren einer UV-Schädigung der Hautzellen in den letzten Jahren stark angestiegen, was sich wiederum in einer Erhöhung des Hautkrebsrisikos niederschlägt (P. Finkel, "Lichtschutzmittel" in W. Umbach, Kosmetik, 2. Auflage, 1995, 147–163, Georg Thieme Verlag, Stuttgart). Ein besonderes Gefahrenpotential stellen Fernreisen in Länder mit starker Sonneneinstrahlung im Winter dar. Die Winterhaut, z. B. von Nordeuropäern, ist wenig pigmentiert und nicht gegen eine starke Sonnenexposition in tropischen, Äquator-nahen Regionen mit einer langen Sonnenscheindauer pro Tag geschützt. Zusätzlich ist das Hautkrebsrisiko in jüngerer Zeit durch eine zunehmende UV-Strahlung an der Erdoberfläche, ausgelöst durch die Abnahme der Ozonschicht, und durch eine höhere Lebenserwartung der Menschheit deutlich angestiegen.

Es bestand daher die Aufgabe, kosmetische Formulierungen zur Verfügung zu stellen, deren Anwendung die obengenannten Hautprobleme beseitigen oder zumindest mindern und insbesondere zum Schutz und zur Stabilisierung der Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen geeignet sind.

Insbesondere bestand die Aufgabe, kosmetische Formulierungen zur Verfügung zu stellen, die zum Schutz und zur Stabilisierung der Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen vor physikalischen, chemischen und biologischen Einflüssen wie z. B. vor Strahlung (UV-, VIS- und IR-Strahlung), insbesondere UV-Strahlung, vor denaturierenden Substanzen, vor Enzymen, insbesondere Endonukleasen und Restriktionsenzymen und vor Viren, insbesondere Herpes-Viren, geeignet sind.

Überraschend wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe durch die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

R<sup>1</sup> H oder Alkyl,

R<sup>2</sup> H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R<sup>5</sup>,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

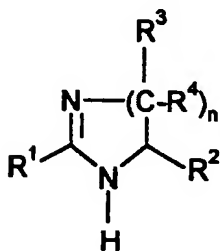
R<sup>5</sup> H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest bedeuten, in kosmetischen Formulierungen gelöst wird.

Es wurde zudem gefunden, daß die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib zusammen mit einem oder mehreren UV-Filtern zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung zum Schutz und zur Stabilisierung der Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen vor UV-Strahlung besonders geeignet ist.

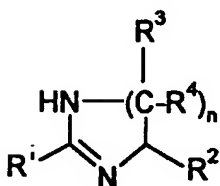
Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden alle vor- und nachstehenden Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib als "Ectoin oder Ectoin-Derivate" bezeichnet.

Die Erfindung betrifft weiterhin kosmetische Formulierungen enthaltend

a) eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



Ia



Ib,

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

R<sup>1</sup> H oder Alkyl,

R<sup>2</sup> H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R<sup>5</sup>,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

R<sup>5</sup> H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest bedeuten und

b) einen oder mehrere UV-Filter.

Kosmetische Formulierungen, die Ectoin oder Ectoin-Derivate enthalten, schützen insbesondere Desoxyribonukleinsäure von menschlichen Hautzellen gegen physikalischen Streß, insbesondere gegen Strahlung wie z. B. UV-, VIS oder IR-Strahlung, und gegen chemischen Streß. Insbesondere Formulierungen enthaltend Ectoin oder Ectoin-Derivate und Sonnenschutzfilter, insbesondere UV-Filter, bieten einen hervorragenden Schutz vor UV-induzierten Schäden der Desoxyribonukleinsäure von Hautzellen.

Topisch applizierte Formulierungen, die Ectoin oder Ectoin-Derivate enthalten, schützen zudem Nukleinsäuren vor denaturierenden Substanzen und Enzymen wie z. B. Endonukleasen und Restriktionsenzymen. Ectoin oder Ectoin-Derivate können auch in kosmetischen Formulierungen gegen Viren, insbesondere Herpes-Viren, verwendet werden.

Bei Ectoin und den Ectoin-Derivaten handelt es sich um niedermolekulare, cyclische Aminosäurederivate, die aus verschiedenen halophilen Mikroorganismen gewonnen werden können. Sowohl Ectoin als auch Hydroxyectoin besitzen den Vorteil, daß sie nicht mit dem Zellstoffwechsel reagieren.

Die Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib können in den kosmetischen Zubereitungen als optische Isomere, Diastereomere, Racemate, Zwitterionen, Kationen oder als Gemisch derselben vorliegen. Unter den Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, worin R<sup>1</sup> H oder CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> H oder COOH, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH und n 2 bedeuten. Unter den Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, sind die Verbindungen (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbon säure (Ectoin) und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbon säure (Hydroxyectoin) insbesondere bevorzugt.

Unter dem Begriff "Aminosäure" werden die stereoisomeren Formen, z. B. D- und L-Formen, folgender Verbindungen verstanden: Alanin, β-Alanin, Arginin, Asparagin, Asparaginsäure, Cystein, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin, γ-Aminobutyrat, Nε-Acetyllysin, Nδ-Acetylornithin, Nγ-Acetyldiaminobutyrat und Nα-Acetyldiaminobutyrat. L-Aminosäuren sind bevorzugt.

Aminosäurereste leiten sich von den entsprechenden Aminosäuren ab.

Die Reste folgender Aminosäuren sind bevorzugt: Alanin, β-Alanin, Asparagin, Asparaginsäure, Glutamin, Glutamin-

säure, Glycin, Serin, Threonin, Valin,  $\gamma$ -Aminobutyrat, N $\epsilon$ -Acetyllysine, N $\delta$ -Acetylmethionin, N $\gamma$ -Acetyldiaminobutyrate und N $\alpha$ -Acetyldiaminobutyrate.

Die Di- und Tripeptidreste sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in 2 oder 3 Aminosäuren. Die Aminosäuren in den Di- und Tripeptidresten sind durch Amidbindungen miteinander verbunden. Bevorzugte Di- und Tripeptidreste sind aus den bevorzugten Aminosäuren aufgebaut.

Die Alkylgruppen umfassen die Methylgruppe CH<sub>3</sub>, die Ethylgruppe C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, die Propylgruppen CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> sowie die Butylgruppen CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>CCHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Die bevorzugte Alkylgruppe ist die Methylgruppe.

Bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formeln Ia und Ib sind beispielsweise Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, wie Na-, K-, Mg- oder Ca-Salze, sowie Salze abgeleitet von den organischen Basen Triethylamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin. Weitere bevorzugte physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formeln Ia und Ib ergeben sich durch Umsetzung mit anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure.

Verbindungen der Formeln Ia und Ib, in denen basische und saure Gruppen wie Carboxyl- oder Aminogruppen in gleicher Zahl vorliegen, bilden innere Salze.

Die Herstellung der Verbindungen der Formeln Ia und Ib ist in der Literatur beschrieben (DE 43 42 560). (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure oder (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidin-carbonsäure können auch mikrobiologisch gewonnen werden (Severin et al., J. Gen. Microb. 138 (1992) 1629–1638).

Für die erfindungsgemäße Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib zusammen mit einem oder mehreren UV-Filtern und für die erfindungsgemäße kosmetische Formulierung enthaltend einen oder mehrere UV-Filter sind sowohl organische als auch anorganische UV-Filter geeignet.

Geeignete organische UV-Filter sind z. B. Benzoyl- oder Dibenzoylmethanderivate, Methoxycinnamidsäureester, Salicylatderivate, Benzylidencampherderivate, Octocrylen, Benzophenone, Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure, 4-Aminobenzoessäure, Octyl-Triazon und Octyl-dimethyl PABA.

Geeignete anorganische UV-Filter sind z. B. Titandioxid und Zinkoxid.

Nach der vorliegenden Erfindung führt die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren UV-Filtern zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung vorzugsweise zum Schutz und zur Stabilisierung der Nukleinsäuren der Zellen der Epidermis, insbesondere der Keratinozyten, Melanozyten, Langerhans-Zellen und Merkel-Zellen.

Die Herstellung der kosmetischen Formulierung erfolgt, indem eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren UV-Filtern und gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete Formulierungsform gebracht werden. Die Hilfs- und Trägerstoffe stammen aus der Gruppe der Trägermittel, Konservierungsstoffe und anderer üblicher Hilfsstoffe.

Die kosmetischen Formulierungen auf der Grundlage einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und gegebenenfalls zusätzlich auf der Grundlage von einem oder mehreren UV-Filtern werden äußerlich angewendet.

Als Anwendungsform seien z. B. genannt: Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder, Seifen, tensidhaltige Reinigungspräparate, Öle und Sprays. Zusätzlich zu einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und gegebenenfalls zusätzlich zu einem oder mehreren UV-Filtern werden der Formulierung beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt.

Vorzuziehende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Farbstoffe, Geruchsverbesserer.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und gegebenenfalls neben einem oder mehreren UV-Filtern die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und gegebenenfalls neben einem oder mehreren UV-Filtern die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchsäure, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamid-Pulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und gegebenenfalls neben einem oder mehreren UV-Filtern die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylglykol, Öle, insbesondere Baum-

wollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerinfettsäureester, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Suspensionen können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und gegebenenfalls neben einem oder mehreren UV-Filtern die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethanol oder Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbitester und Polyoxyethylensorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Seifen können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und gegebenenfalls neben einem oder mehreren UV-Filtern die üblichen Trägerstoffe wie Alkalisalze von Fettsäuren, Salze von Fettsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Lanolin, Fettalkohol, Pflanzenöle, Pflanzenextrakte, Glycerin, Zucker oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Tensidhaltige Reinigungsprodukte können neben einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und gegebenenfalls neben einem oder mehreren UV-Filtern die üblichen Trägerstoffe wie Salze von Fettalkoholsulfaten, Fettalkoholethersulfaten, Sulfobernsteinsäurehalbestern, Fettsäureeiweißhydrolysaten, Isothionate, Imidazoliniumderivate, Methyltaurate, Sarkosinate, Fettsäureamidethersulfate, Alkylamidobetaine, Fettalkohole, Fettsäureglyceride, Fettsäurediethanolamide, pflanzliche und synthetische Öle, Lanolinderivate, ethoxylierte Glycerinfettsäureester oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Gesichts- und Körperöle können neben einer oder mehrerer Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und gegebenenfalls neben einem oder mehreren UV-Filtern die üblichen Trägerstoffe wie synthetische Öle wie Fettsäureester, Fettalkohole, Silikonöle, natürliche Öle wie Pflanzenöle und ölige Pflanzenauszüge, Paraffinöle, Lanolinöle oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Weitere typisch kosmetische Anwendungsformen sind auch Lippenstifte, Lippenpflegestifte, Mascara, Eyeliner, Lid-schatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

Der Anteil der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib in der kosmetischen Formulierung beträgt vorzugsweise von 0,0001 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,001 bis 10 Gew.-% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung.

Wenn UV-Filter in der kosmetischen Formulierung enthalten sind, beträgt ihr Anteil vorzugsweise von 0,001 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,01 Gew.-% bis 10 Gew.-% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung.

DNS-Schäden von Hautzellen können beispielsweise durch etablierte und validierte Tests bestimmt werden, z. B. mittels "Comet-Assay".

Der Nachweis des Schutzes der DNS durch Ectoin oder seine Derivate vor Endonukleasen oder Restriktionsenzymen kann z. B. in vitro erfolgen. Hierzu wird gezielt eine Fragmentierung der DNS durch die genannten Enzyme herbeigeführt. Der Fragmentierungsgrad wird anschließend mittels Elektrophorese bestimmt. Ein Vergleich der Ergebnisse für Fragmentierungsversuche, die einerseits in Gegenwart von Ectoin und andererseits ohne Ectoin durchgeführt wurden, liefert einen Nachweis des Schutzes der DNS durch Ectoin oder Ectoin-Derivaten vor Endonukleasen und Restriktionsenzymen.

Alle Verbindungen oder Komponenten, die in den kosmetischen Formulierungen verwendet werden können, sind entweder bekannt und käuflich erwerbbar oder können nach bekannten Methoden synthetisiert werden.

Die folgenden Beispiele dienen zur Verdeutlichung der Erfindung und sind keinesfalls als Limitierung aufzufassen. Alle %-Angaben sind Gewichtsprozent.

#### Beispiel 1

Aus folgenden Komponenten wird ein erfindungsgemäßes Hautpflegegel (O/W) enthaltend Ectoin hergestellt:

			<u>Gew.-%</u>	
<b>A</b>	Mandelöl	(2)	8.0	
	Eutanol G	(3)	2.0	5
	Luvitol EHO	(4)	6.0	
	Oxynex K flüssig	(Art.-Nr. 108324) (1)	0.05	
				10
<b>B</b>	Panthenol	(Art.-Nr. 501375) (1)	0.5	
	Karion F flüssig	(Art.-Nr. 102993) (1)	4.0	
	Konservierungsmittel		q.s.	15
	Wasser, demineralisiert		ad 100	
<b>C</b>	Sepigel 305	(5)	3.0	20
<b>D</b>	Ectoin	(1)	1.0	

Als Konservierungsmittel können  
 0.05% Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 107427) oder  
 0.15% Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 106757) verwendet werden.

Herstellung 30

Die vereinigte Phase B wird unter Rühren langsam in die Phase C eingetragen. Danach wird die vorgelöste Phase A zugesetzt. Es wird gerührt bis die Phasen homogen gemischt sind. Anschließend wird Phase D zugegeben und bis zur Homogenität gerührt.

Bezugsquellen 35

- (1) Merck KGaA, Darmstadt
  - (2) Gustav Heess, Stuttgart
  - (3) Henkel KGaA, Düsseldorf
  - (4) BASF AG, Ludwigshafen
  - (5) Seppic, Frankreich
- 40

Beispiel 2 45

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Creme (O/W) enthaltend Ectoin hergestellt:

50

55

60

65

			<u>Gew.-%</u>
	A Paraffin, dünnflüssig	(Art.-Nr. 107174) (1)	8.0
5	Isopropylmyristat	(Art.-Nr. 822102) (1)	4.0
	Mirasil CM 5	(2)	3.0
	Stearinsäure	(1)	3.0
10	Arlacel 165	(3)	5.0
	B Glycerin, 87 %	(Art.-Nr. 104091) (1)	3.0
15	Germaben II	(4)	0.5
	Wasser, demineralisiert		ad 100
20	C Parfüm Bianca	(5)	0.3
25	D Ectoin	(1)	1.0

## Herstellung

30 Zunächst werden die Phasen A und B getrennt auf 75°C erwärmt. Danach wird Phase A unter Rühren langsam zu Phase B gegeben und solange gerührt bis eine homogene Mischung entsteht. Nach Homogenisierung der Emulsion wird unter Rühren auf 30°C abgekühlt, die Phasen C und D zugegeben und bis zur Homogenität gerührt.

## Bezugsquellen

- 35 (1) Merck KGaA, Darmstadt  
 (2) Rhodia  
 (3) ICI  
 (4) ISP  
 (5) Dragoco
- 40

## Beispiel 3

45 Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Sonnenschutzlotion (W/O) enthaltend Ectoin und den UV-Filter Eusolex T-2000 hergestellt:

50

55

60

65



			<u>Gew.-%</u>	
<b>A</b>	<b>Abil WE 09</b>	(2)	5.0	
	Jojoba Öl	(3)	6.0	5
	Cetiol V	(4)	6.0	
	Prisorine 2021	(5)	4.5	
	Ricinusöl	(6)	1.0	10
	Lunacera M	(7)	1.8	
	Miglyol 812 Neutralöl	(8)	4.5	
				15
<b>B</b>	<b>Eusolex T-2000</b>	(Art.-Nr. 105373) (1)	3.0	
	Glycerin, 87 %	(Art.-Nr. 104091) (1)	2.0	
	Natriumchlorid	(Art.-Nr. 106400) (1)	0.4	20
	Konservierungsmittel		q.s.	
	Wasser, demineralisiert		ad 100	
				25
<b>C</b>	<b>Parfüm</b>	(5)	0.3	
<b>D</b>	<b>Ectoin</b>	(1)	1.0	30
	Als Konservierungsmittel können 0.05% Propyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 107427) oder 0.15% Methyl-4-hydroxybenzoat (Art.-Nr. 106757) verwendet werden.			
				35

## Herstellung

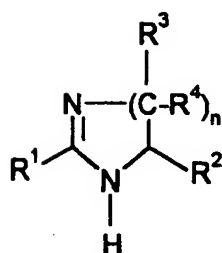
Zunächst wird Eusolex T-2000 in Phase B eingerührt und auf 80°C erwärmt. Danach wird Phase A auf 75°C erwärmt und unter Rühren Phase B langsam zugegeben. Es wird bis zur Homogenität gerührt und anschließend unter Rühren auf 30°C abgekühlt. Danach werden die Phasen C und D zugegeben und bis zur Homogenität gerührt.

## Bezugsquellen

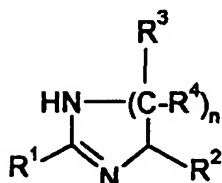
- |                               |    |
|-------------------------------|----|
| (1) Merck KGaA, Darmstadt     |    |
| (2) Th. Goldschmidt AG, Essen | 45 |
| (3) H. Lamotte, Bremen        |    |
| (4) Henkel KGaA, Düsseldorf   |    |
| (5) Unichema, Emmerich        |    |
| (6) Gustav Heess, Stuttgart   |    |
| (7) H. B. Fuller, Lüneburg    | 50 |
| (8) Hüls Troisdorf AG, Witten |    |

## Patentansprüche

1. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



Ia



Ib,

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

R<sup>1</sup> H oder Alkyl,

R<sup>2</sup> H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R<sup>5</sup>,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

R<sup>5</sup> H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest bedeuten zur Herstellung einer kosmetischen Formulierung zum Schutz und zur Stabilisierung der Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen vor physikalischen, chemischen und biologischen Einflüssen geschützt und stabilisiert werden.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen vor UV-Strahlung geschützt werden.

4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen vor denaturierenden Substanzen geschützt und stabilisiert werden.

5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen vor Enzymen geschützt und stabilisiert werden.

6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen vor Viren geschützt und stabilisiert werden.

7. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen vor Herpes-Viren geschützt und stabilisiert werden.

8. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die kosmetische Formulierung zusätzlich zu einer oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib einen oder mehrere UV-Filter enthält.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Nukleinsäuren der Zellen der Epidermis geschützt und stabilisiert werden.

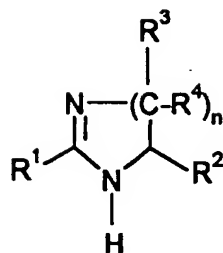
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren UV-Filtern zur äußeren Anwendung in Form einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion, einer Paste, einer Salbe, eines Gels, einer Creme, einer Lotion, eines Puders, einer Seife, eines tensidhaltigen Reinigungspräparates, eines Öls, eines Lippenstifts, eines Lippenpflegestifts, einer Mascara, eines Eyeliners, von Lidschatten, von Rouge, eines Puder-, Emulsions- oder Wachs-Make ups, eines Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparats oder eines Sprays einsetzt.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib von 0,0001 bis 50 Gew.-% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung beträgt.

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formeln Ia und Ib ausgewählt sind aus den Verbindungen (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure.

13. Kosmetische Formulierung enthaltend

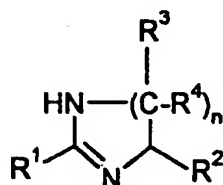
a) eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib



Ia

5

10



Ib,

15

20

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, wobei

R<sup>1</sup> H oder Alkyl,

R<sup>2</sup> H, COOH, COO-Alkyl oder CO-NH-R<sup>5</sup>,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander H oder OH,

n 1, 2 oder 3,

Alkyl einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und

R<sup>5</sup> H, Alkyl, einen Aminosäurerest, Dipeptidrest oder Tripeptidrest bedeuten

und

b) einen oder mehrere UV-Filter.

14. Kosmetische Formulierung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formeln Ia und Ib ausgewählt sind aus den Verbindungen (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure und (S,S)-1,4,5,6-Tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure.

15. Kosmetische Formulierung nach einem der Ansprüche 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß die UV-Filter ausgewählt sind aus organischen und anorganischen UV-Filtern.

16. Kosmetische Formulierung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die organischen UV-Filter ausgewählt sind aus Benzoyl- oder Dibenzoylmethanderivaten, Methoxyzimtsäureestern, Salicylatderivaten, Benzyliden-campherderivaten, Octocrylen, Benzophenonen, Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure, 4-Aminobenzoessäure, Octyl-Triazon und Octyl-dimethyl PABA.

17. Kosmetische Formulierung nach einem der Ansprüche 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß die anorganischen UV-Filter ausgewählt sind aus Titandioxid und Zinkoxid.

18. Kosmetische Formulierung nach einem der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Formeln Ia und Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib, und den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formeln Ia und Ib von 0,0001 bis 50 Gew.-% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung beträgt und der Anteil der UV-Filter von 0,01 bis 10 Gew.-% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung beträgt.

19. Kosmetische Formulierung nach einem der Ansprüche 13 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion, einer Paste, einer Salbe, eines Gels, einer Creme, einer Lotion, eines Puders, einer Seife, eines tensidhaltigen Reinigungspräparates, eines Öls, eines Lippenstifts, eines Lippenpflegestifts, einer Mascara, eines Eyeliners, von Lidschatten, von Rouge, eines Puder-, Emulsions- oder Wachs-Make ups, eines Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparats oder eines Sprays vorliegt.

55

60

65

L3 ANSWER 5 OF 5 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN  
 AN 2000:83233 CAPLUS  
 DN 132:112777  
 TI Use of ectoin or ectoin derivatives as skin protectants in cosmetic formulations  
 IN Buenger, Joachim; Driller, Hans-Juergen  
 PA Merck Patent G.m.b.H., Germany  
 SO Ger. Offen., 12 pp.  
 CODEN: GWXXBX  
 DT Patent  
 LA German  
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	DE 19834816	A1	20000203	DE 1998-19834816	19980801
	WO 2000007558	A1	20000217	WO 1999-EP5237	19990722
	W:				
	AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM				
	RW:				
	GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW, AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG				
	AU 9952865	A1	20000228	AU 1999-52865	19990722
	AU 748035	B2	20020530		
	EP 1100456	A1	20010523	EP 1999-938318	19990722
	EP 1100456	B1	20020925		
	R:				
	AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, SI, LT, LV, FI, RO				
	JP 2002522366	T2	20020723	JP 2000-563244	19990722
	ES 2183595	T3	20030316	ES 1999-938318	19990722
	US 2003157040	A1	20030821	US 2003-355149	20030131

PRAI DE 1998-19834816 A 19980801  
 WO 1999-EP5237 W 19990722  
 US 2001-744766 A3 20010130

OS MARPAT 132:112777

AB Ectoins I and II (R1 = H, alkyl; R2 = H, CO<sub>2</sub>H, CONHR<sub>5</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H, OH; R<sub>5</sub> = H, alkyl, amino acid, di- or tripeptide; R<sub>6</sub> = alkyl; n = 1-3) and their salts and stereoisomers are useful in cosmetic formulations for protecting and stabilizing nucleic acids in human skin cells from the effects of UV irradiation, denaturing agents, enzymes, and viruses. Thus, a sunscreen lotion contained Abil WE 09 5.0, jojoba oil 6.0, Cetiol V 6.0, Prisorine 2021 4.5, castor oil 1.0, Lunacera M 1.8, Miglyol 812 4.5, Eusolex T-2000 3.0, 87% glycerin 2.0, NaCl 0.4, preservative, perfume 0.3, (S)-1,4,5,6-tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidinecarboxylic acid (ectoin) 1.0, and demineralized water to 100 weight%.

IT 1606-49-1D, 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidine, derivs.  
 RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)  
 (use of ectoin or ectoin derivs. as skin protectants in cosmetic formulations)

RN 1606-49-1 CAPLUS

CN Pyrimidine, 1,4,5,6-tetrahydro- (7CI, 8CI, 9CI) (CA INDEX NAME)

10/451,930

